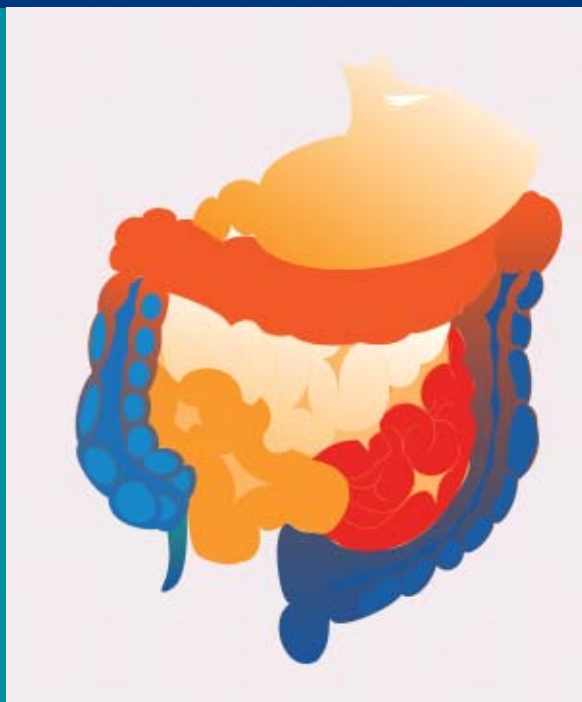


Deutsche Zeitschrift für

Onkologie

Komplementäre und integrative Ansätze für die Praxis



2 · 2010

42. Jahrgang

www.haug-verlag.de

SONDERDRUCK

Anwendungsbeobachtung zum präventiven Potenzial von Hanföl beim Capecitabin-induzierten Hand-Fuß-Syndrom

Heide Koula-Jenik, Peter Holzhauer

Anwendungsbeobachtung zum präventiven Potenzial von Hanföl beim Capecitabin-induzierten Hand-Fuß-Syndrom

Heide Koula-Jenik, Peter Holzhauer

Zusammenfassung

Das Hand-Fuß-Syndrom (HFS) ist eine erythematöse Hautveränderung an den Handinnenflächen und/oder den Fußsohlen. Es tritt als Nebenwirkung im Rahmen einer zytostatischen Chemotherapie – v.a. unter Capecitabin – auf. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Hautläsionen ist der Patient leicht bis sehr schwer in seinem täglichen Leben beeinträchtigt. Die noch vielen unbekanntenen Faktoren in der Pathogenese des HFS limitieren bisher die Therapiemöglichkeiten. Bei starken Beschwerden muss ein Pausieren der Chemotherapie, eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung erwogen werden. Eine neue und aussichtsreiche Präventionsmöglichkeit scheint die Anwendung von Hanföl (oral/systemisch und topisch) zu sein. Das präventive Potenzial wurde in einer Anwendungsbeobachtung mit 17 Patienten untersucht.

Schlüsselwörter

Hand-Fuß-Syndrom (HFS), palmar-plantare Erythrodysästhesie, Capecitabin, Hanföl

HFS richtet sich im Wesentlichen nach der Ätiologie und Verabreichung einer symptomatischen topischen Behandlung.

Tritt ein HFS Grad 2 oder 3 auf, sollte die Verabreichung von Capecitabin (Xeloda) bis zum Abklingen der Beschwerden oder bis zu einer Reduktion der Intensität auf Grad 1 unterbrochen werden. In den meisten Fällen ist eine Wiederaufnahme der Chemotherapie mit dem gleichen Schema nach dem Abklingen des HFS möglich, häufig aber mit einer reduzierten Dosierung [12].

Einleitung

Unter dem Hand-Fuß-Syndrom (HFS), auch palmar-plantare Erythrodysästhesie (PPE) oder Chemotherapie induziertes akrales Erythem genannt, versteht man erythematöse Hautveränderungen an den Handinnenflächen und an den Fußsohlen. Es kann als Folge einer zytostatischen Chemotherapie, insbesondere unter Capecitabin (Xeloda), aber auch unter 5-Fluorouracil und pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) auftreten. Abhängig von der Ausprägung und dem Ausmaß der Hautläsionen ist der betroffene Patient leicht bis sehr schwer in seinem täglichen Leben beeinträchtigt. Häufig finden sich zusätzlich ein Abschuppen der Haut, Taubheit, Kribbeln und eine Überempfindlichkeit für Wärme [2, 13].

Unbehandelt kann das Hand-Fuß-Syndrom zu schweren Funktionseinschränkungen führen, die die Lebensqualität der

Patienten negativ beeinflusst. Üblicherweise tritt das HFS ab dem zweiten Behandlungszyklus auf. In verschiedenen Studien trat das HFS mit einer Inzidenz von 43–71% auf (alle Grade). Bis zu 24% der Patienten präsentieren ein Grad 3 HFS [1, 6, 19]. Bei einer Kombinationstherapie scheint das Risiko, ein HFS auszuprägen, noch höher zu sein.

Die Ursache des HFS ist bis heute nicht geklärt. Verschiedene pathophysiologische Abläufe werden z.T. kontrovers diskutiert. Die Präventionsmöglichkeiten sind ungenügend, und die Therapie besteht hauptsächlich in der Dosisreduktion der verursachenden Chemotherapie [1, 17].

Therapiemöglichkeiten/Nebenwirkungsmanagement

Die vielen unbekanntenen Faktoren in der Pathogenese des HFS limitieren die Therapiemöglichkeiten. Das Management des

Einige Untersuchungen haben gezeigt, dass Pyridoxin (Vitamin B6) das Auftreten des HFS verzögern und bei bestehendem HFS die Symptome reduzieren kann [13, 21]. Eine 2003 publizierte Studie an 198 Patienten konnte jedoch keinen statistisch signifikanten präventiven Effekt bestätigen [16]. Bei der Anwendung von Capecitabin (Xeloda) in Kombination mit Cisplatin sollte auf den Einsatz von Pyridoxin allerdings verzichtet werden, da eine Abnahme der Wirksamkeit von Cisplatin durch Vitamin B6 beschrieben wird [10].

Die topische Therapie des HFS besteht aus der Applikation von Feuchtigkeitslotionen, Cremes und Harnstoffhaltigen Salben [13]. Weitere Strategien stützen sich auf die Verwendung von Kortikosteroiden [3], Vitamin E [14] oder COX-2-Hemmern [15]. Zudem helfen kühle Bäder (ohne intensives Waschen).

Wichtig scheint auch die Patientenschulung: Kleidung, Schuhe und Schmuckstücke sollten so gewählt werden, dass sie nicht zu Druckstellen oder Abschürfungen führen. Heißes Wasser zum Duschen oder Baden sollte vermieden werden. Außerdem sollten beim Aufenthalt im Freien alle exponierten Stellen für die Dauer der Chemotherapie mit Sunblockern geschützt werden [12].

Die Heilungsgeschwindigkeit des HFS ist abhängig vom initialen Grad und kann Tage bis Wochen dauern.

Eingesetzte Substanzen

Da es bisher noch keine wirksame Präventions- oder Behandlungsmöglichkeit für das HFS-Syndrom gibt, wurde den Patienten in der Veramed-Klinik in Brannenburg der Einsatz von Hanföl sowohl in oraler als auch in topischer Form angeboten

Zum Einsatz von Hanföl zur Prävention des Hand-Fuß-Syndroms liegen bisher noch keine Untersuchungen vor. Es gibt aber einige Einzelfallberichte, die darauf hinweisen, dass Hanföl in der oralen Form die Symptome einer atopischen Dermatitis lindern kann. In einer Studie wurde die Wirkung von Hanföl auf die Ausprägung einer atopischen Dermatitis im Vergleich zu Olivenöl getestet. Die Einnahme von Hanföl führte zu einer signifikanten Veränderung des Fettsäureprofils im Plasma und zu einer Verbesserung der klinischen Symptome, was vermutlich auf das ausgewogene Fettsäuremuster im Hanföl zurückzuführen ist [4].

In Deutschland ist im Durchschnitt eine ausreichende Versorgung mit essenziellen Fettsäuren gewährleistet. Allerdings sollte das Verhältnis der n-6-Fettsäuren zu den n-3-Fettsäuren weniger als 5:1 betragen. Tatsächlich liegt das Verhältnis in Deutschland aber bei etwa 10:1. Durch ihre Rolle als Ausgangssubstanz für die Synthese von Eicosanoiden, d.h. der Prostaglandine E und F, Prostazykline, Thromboxane und Leukotriene, beeinflussen essenzielle Fettsäuren viele physiologische Regulationsmechanismen, z.B. Entzündungsabläufe oder die Blutgerinnung [7]. So kann eine Verschiebung des Fettsäureprofils zugunsten der n-3-

Fettsäuren Entzündungssymptome vermindern, z.B. bei Psoriasis, rheumatischer Arthritis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [11].

Die diätetische Ergänzung mit Hanföl kann dazu beitragen, das Verhältnis zu verbessern, da es reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs) ist und ein günstiges Verhältnis der Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren enthält (n-6 zu n-3 = 3:1). Neben den essenziellen Fettsäuren Linolsäure (n-6) (56%) und α -Linolensäure (n-3) (14%) enthält Hanföl γ -Linolensäure (3%) Die dreifach ungesättigte n-6-Fettsäure findet z.B. in Form von Nachtkerzenöl seit vielen Jahren Anwendung bei der Behandlung des atopischen Ekzems.

Zusätzlich zu Hanföl enthielt das Nahrungsergänzungsmittel Vitamin E, Vitamin D3 und β -Carotin.

Zu **Vitamin E** gibt es eine Untersuchung mit 5 Patienten, die unter Chemotherapie mit Capecitabin ein Hand-Fuß-Syndrom entwickelt haben. Bereits eine Woche nach Beginn der Vitamin-E-Therapie (300 mg/d) kam es zu einer deutlichen Reduktion der Beschwerden [14].

Unter Vitamin E wird eine Gruppe chemischer Verbindungen zusammengefasst, die alle im Molekül ein Ringsystem (Chromanring) aufweisen. Nach der Anzahl und Verteilung von Methyl-Gruppen am Chromanring unterscheidet man zwischen α -, β -, γ - und δ -Tocopherol. Die wirksamste Form ist das α -Tocopherol.

Tocopherole wirken als Schutzsystem vor der Anlagerung von reaktivem Sauerstoff und verhindern somit vor allem die Peroxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren in Membranlipiden. Tocopherol wirkt in vivo als eine der wichtigsten Schutzsysteme gegenüber der Lipidperoxidation. Außerdem beeinflusst Vitamin E die Eicosanoidsynthese und das Immunsystem, die Membranfluidität und spielt eine indirekte Rolle bei der Zellatmung [9].

Der Schätzwert für eine angemessene Zufuhr liegt für Erwachsene bei 12–15 mg Tocopherol-Äquivalent pro Tag [7].

Zu **Vitamin D3** gibt es bisher keine Untersuchung zum präventiven Einsatz beim Hand-Fuß-Syndrom. Calcipotriol (ein Vitamin D3 Analogon) findet allerdings Anwendung in der Behandlung der Psoriasis [18].

Die Vitamin D-Gruppe besteht aus mehreren biologischen Wirkstoffen, die man als Calciferole bezeichnet. Cholecalciferol (Vitamin D3) kommt in tierischen Lebensmitteln vor. Auch der Mensch ist in der Lage, unter UV-Licht Vitamin D3 aus der Vorstufe Dehydrocholesterin in der Haut selbst zu synthetisieren.

Calcitriol ist die physiologisch aktive Form des Prohormons Vitamin D3. Es wirkt u.a. antiosteoporotisch, immunmodulierend und gegen Psoriasis [8].

Zum Einsatz von **β -Carotin** zur Prävention des Hand-Fuß-Syndroms liegt derzeit keine Untersuchung vor.

β -Carotin gehört zu der Gruppe der Carotinoide und erfüllt zwei wesentliche Funktionen. Als Provitamin A kann präformiertes Vitamin A entstehen und als antioxidative Substanz kann es vor oxidativen Schäden schützen.

Über die notwendige Höhe der Aufnahme von β -Carotin gibt es bisher nur einen Schätzwertbereich, der bei 2-4 mg pro Tag liegt [7].

Methodik

Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung in der Veramed-Klinik in Brannenburg wurde das präventive Potenzial von Hanföl (oral und topisch) hinsichtlich HFS unter der Behandlung mit Capecitabin (Xeloda) untersucht.

Die Patienten erhielten Capecitabin (Xeloda) – meist als Kombinationstherapie – über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause. Gleichzeitig wurde den an der Anwendungsbeobachtung teilnehmenden Patienten Hanföl (Kapseln und Pflegeöl) für den gesamten Beobachtungszeitraum (12 Wochen) zur Verfügung gestellt. Sowohl die Kapseln als auch das Pflegeöl sollte täglich (auch während der Therapiepausen) verwendet werden. Von den Kapseln wurden täglich jeweils 3-mal 2 Kapseln eingenommen (entspricht 3 g Hanföl, 13,2 mg Vitamin E, 6 μ g Vitamin D3, 5,4 mg β -Carotin). Das Pflegeöl sollte mindestens 3-mal täglich verwendet werden.

Zu Beginn der Anwendung und zum Abschluss der Untersuchung wurden Fotos von den Handinnenflächen und den Fußsohlen der Patienten gemacht. Außerdem

Tab. 1 Einteilung des HFS in drei Schweregrade (NCI-CTC 3.0).

Toxizität	Hand-Fuß-Syndrom
Grad 1	Schmerzloses Erythem, Dysästhesie/Parästhesie, ohne Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten
Grad 2	Schmerzhafes Erythem mit Schwellung, das die Alltagsabläufe beeinträchtigt
Grad 3	Feuchtes Abschuppen, Ulzerationen, Blasen, starke Schmerzen, erhebliche Beeinträchtigung

wurden die Teilnehmer gebeten, eventuell auftretende Beschwerden (HFS, unerwünschte Wirkungen durch Hanföl) zu dokumentieren.

Von ärztlicher Seite wurde das Hand-Fuß-Syndrom entsprechend dem Schema des National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 3.0 (NCI-CTC Version 3.0) in drei verschiedene Schweregrade eingeteilt (Tab. 1) [5].

Auswertung

Der Verlauf wurde mit Hilfe von Fragebögen dokumentiert. Die graduelle Beurteilung des HFSS erfolgte durch den behandelnden Arzt entsprechend dem oben genannten Schema. Ein zweiter Fragebogen diente der ausführlichen Beschreibung aller Symptome des HFS durch den Patienten. Ebenso konnte angegeben werden, ob durch die Einnahme/topische Anwendung des Hanföls unerwünschte Wirkungen aufgetreten sind und ob noch andere Pflege-substanzen zum Einsatz kamen.

Ergebnisse

In die Anwendungsbeobachtung wurden insgesamt 23 Patienten eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum betrug bei allen Patienten mindestens 12 Wochen (im Durchschnitt 18 Wochen). Die Auswertung bezieht sich auf die Ergebnisse von 17 Patienten, deren Daten vollständig erfasst wurden. Die Fragebögen der restlichen Patienten konnten nicht verwertet werden, da sich zwei Patienten nachträglich gegen eine Einnahme der Kapseln entschieden haben (Angst vor Nebenwirkungen). Eine Patientin hat im Beobachtungszeitraum die Therapie mit Capecitabin aufgrund anderer Nebenwirkungen abgebrochen, eine weitere Patientin hat das Pflegeöl im Wechsel mit Bienenwachs eingesetzt. Eine Patientin, deren Daten nicht

ausgewertet wurden, konnte das Pflegeöl nur an den Händen verwenden, da sie aufgrund starker Ödeme in den Beinen Stützstrümpfe trägt. Die Patientin hat ein HFS Grad 3 entwickelt, allerdings nur an den Füßen (Abb. 1).

Wenn die Beschwerden auftraten, wurde die Patientin intensiv mit Pflegeöl und zusätzlichen Bädern aus Traubenkern-extrakt behandelt (OPC-Bäder), wodurch

jeweils eine deutliche Besserung erreicht werden konnte (Grad 1) (Abb. 2). Ein Dosisanpassung bzw. ein Therapieabbruch war nicht notwendig.

Bei den 17 ausgewerteten Patienten wurde vom behandelnden Arzt nur bei 4 Patienten ein HFS (1-mal Grad 3, 1-mal Grad 2, 2-mal Grad 1) diagnostiziert. Im Patientenfragebogen gaben allerdings weitere 6 Patienten Kribbeln und Taubheitsgefühl an, was aus ärztlicher Sicht in erster Linie als Ausdruck einer sensorischen peripheren Polyneuropathie im Rahmen der Kombinationstherapie mit Oxaliplatin zurückzuführen ist und nicht als HFS gewertet werden sollte. 11 Patienten gaben an, unter keinem der Symptome des HFS gelitten zu haben.



Abb. 1: Hand-Fuß-Syndrom Grad 3 vor Beginn des Nebenwirkungsmanagements mit Pflegeöl und OPC-Bädern.



Abb. 2: Hand-Fuß-Syndrom Grad 1 nach Beginn des Nebenwirkungsmanagements mit Pflegeöl und OPC-Bädern.

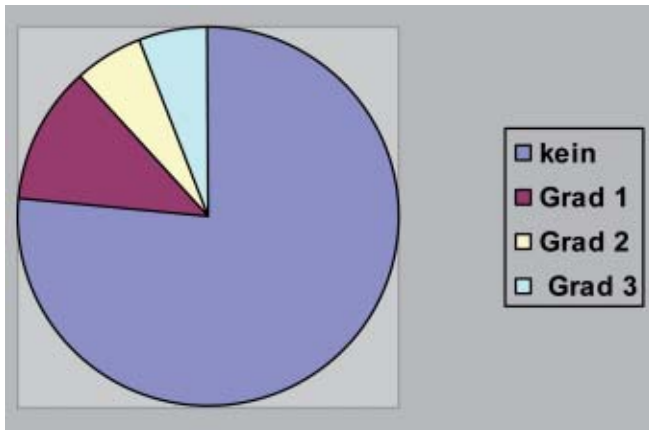


Abb. 3: Häufigkeit Hand-Fuß-Syndrom im Rahmen der AWB.

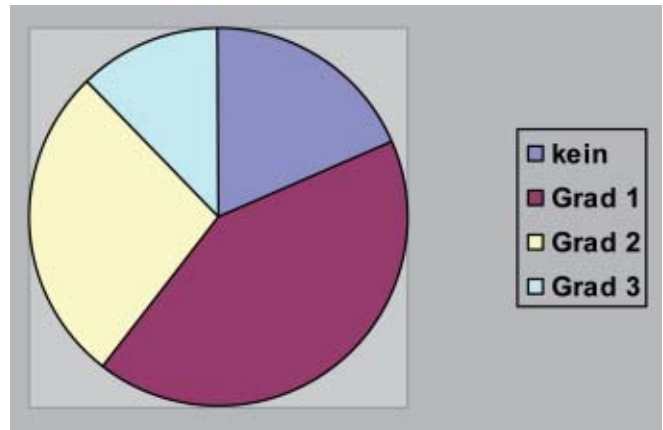


Abb. 4: Häufigkeit Hand-Fuß-Syndrom: Ergebnisse einer Studie von Son et al. 2009 [20].

Abb.3 fasst diese Ergebnisse zusammen. Bei 78% der Patienten trat aus ärztlicher Sicht kein HFS auf, bei 12% ein HFS Grad 1 (schmerzlose Rötungen), bei 5% ein HFS Grad 2 (schmerzhafte Schwellungen an den Füßen) und bei 5% ein HFS Grad 3. Die Häufigkeit des HFS aller Schweregrade lag damit bei 22%. Da es sich bei der vorliegenden Anwendungsbeobachtung um eine offene Untersuchung handelt (keine Kontrollgruppe), ist eine Abschätzung des

tatsächlichen Behandlungseffektes schwierig. In einer Arbeit von 2009 aus Korea (n = 84) trat bei 77% der Patienten ein HFS auf. 51% der Patienten entwickelten ein HFS Grad 1, 34% der Patienten ein HFS Grad 2 und 15% ein HFS Grad 3 (Abb.4) [21]. In der Fachinformation zu Xeloda wird die Inzidenz des HFS anhand verschiedener klinischer Studien mit 47–63% angegeben [10]. Da unklar ist, ob die Risikoprofile der koreanischen Patienten mit

denen der Patienten aus der AWB überhaupt vergleichbar sind, sollen diese ersten Ergebnisse im Rahmen einer gcp-konformen Studie in Kooperation mit einem universitären Zentrum weiter evaluiert werden. Die Ergebnisse deuten jedoch an, dass die Kombination von Hanföl oral/systemisch sowie topisch möglicherweise eine präventive Wirkung besitzt.

Literatur

- [1] Arkenau HAT. Therapiemanagement. Capecitabin und das Hand-Fuß-Syndrom. Journal Onkologie Ausgabe 02–06. Zeitschrift online
- [2] Baack BR, Burgdorf WH. Chemotherapy-induced acral erythema. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 457–461
- [3] Brown J, et al. Treatment of cytarabine acral erythema with corticosteroids. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 1023–1025
- [4] Callaway J et al. Efficacy of dietary hempseed oil in patients with atopic dermatitis. J Dermatolog Treat 2005; 16 (2): 87–94
- [5] Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS, March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>)
- [6] Cassidy J, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer. a favourable safety profile compared with intravenous 5 fluorouracil/leucovorin. Annals of Oncology 2002; 13 (4): 566–575
- [7] DGE, ÖGE, SGE, SVE (Hrsg.). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1 Aufl. Frankfurt am Main. Umschau/Braus; 2000
- [8] Dusso A, et al. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 289: 8–28
- [9] Elmadfa I, Bosse W. Vitamin E. Eigenschaften, Wirkungsweise und therapeutische Bedeutung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1985
- [10] Fachinformation Xeloda. Stand der Information. 2008. Ausführliche Informationen unter <http://www.emea.europa.eu/>
- [11] Fürst P, Stehle P. Fette/Lipide. In: Hartig W, et al, Hrsg. Ernährungs- und Infusionstherapie. 8. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2004
- [12] Gerbrecht BM. Current Canadian experience with capecitabine. Cancer Nursing 2003; 26: 161–167

Summary

The hand-foot syndrome (HFS) is an erythematous skin lesion of the palma and planta of the hand and feet. It is caused as a side effect by cytostatic chemotherapy, especially by Capecitabine. The impact on the patients' quality of life depends on the intensity of the skin reaction. The pathogenesis of the HFS has not been sufficiently clarified and limit the available therapies. Depending on the intensity of the disorders dose reduction, interruption or even the break-off of chemotherapy is necessary. Maybe there is a new and promising treatment to prevent hand-foot syndrome with oral/systemic an topic therapy with hempseed oil. The preventive potential of this treatment was observed in 17 patients.

Keywords

hand-foot syndrome, palmar-plantar erythema, capecitabine, hempseed oil

- [13] Gresset SM, et al. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12 (3): 131–141
- [14] Kara IO, et al. Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. *Breast* 2006; 15 (3): 414–424
- [15] Lin E, et al. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. *Oncology* 2002; 16: 31–37
- [16] Mortimer JE, et al. Pyridoxine treatment and prevention of hand-and-foot syndrome in patients receiving capecitabine. *J Oncol Pharm Pract* 2003; 9 (4): 161–166
- [17] Nagore E, et al. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1(4): 225–34

- [18] Ramsay CA. Management of psoriasis with calcipotriol used as monotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37 (3): 53–54
- [19] Scheithauer W, Blum J. Coming to grips with hand-foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. *Oncology* 2004; 18: 1161–1168
- [20] Son HS, et al. Compliance and Effective Management of the Hand-Foot Syndrome in Colon Cancer Patients Receiving Capecitabine as Adjuvant Chemotherapy. *Yonsei Med* 2009; 50 (6): 796–802
- [21] Vail DM, et al. Efficacy of pyridoxine to ameliorate the cutaneous toxicity associated with doxorubicin containing pegylated liposomes. a randomised, double-blind clinical trial using a canine model. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1567–1571

online:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1242613>

Korrespondenzadresse

Dipl. oec. troph. Heide Koula-Jenik
Veramed-Klinik am Wendelstein
Mühlenstr. 60
83098 Brannenburg
E-Mail: HeideJenik@web.de

IMPRESSUM

Verlag:
Karl F. Haug Verlag in
MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG,
Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart

Layout und Satz:
inmedialo
Digital- und Printmedien UG
68723 Plankstadt

Druck:
Kliemo Printing AG, Eupen/Belgien

Titelbild:
Thieme Verlagsgruppe

© MVS Medizinverlage Stuttgart
GmbH & Co. KG, 2015

Anzeige

SIMA der Partner für das Nebenwirkungsmanagement

Laut Zahlen der WHO gibt es jährlich weltweit 14 Mio. neue Krebserkrankungen. Trotz verbesserter Therapien leiden die betroffenen Patienten an Nebenwirkungen, die ihre Lebensqualität stark einschränken. Zwei typische Folgeerscheinungen sind:

HFS: Das Hand-Fuß-Syndrom ist eine häufige Begleiterscheinung von Chemotherapeutika. Es führt zu schmerzhaften Rötungen, Blasen, Schwellungen und Taubheits- bzw. Kribbelgefühlen an Händen und Füßen.

Orale Mukositis: Verursacht schmerzhafte Veränderungen an den Schleimhäuten im Mund- und Rachenraum (Rötungen, Schwellungen und Wundsein). Diese Entzündungsart tritt vermehrt bei Chemo- und Strahlentherapien ein.

Wir von SIMA haben Produkte auf rein natürlicher Basis entwickelt, um Krebspatienten zur Linderung der schmerzhaften Nebenwirkungen von onkologischen Behandlungen zu verhelfen.

Die SIMA Ontocur-Pflegeserie für das Hand-Fuß-Syndrom besteht aus HFS-Kapseln, HFS-Öl und HFS-Bad. Aufeinander aufbauend wirken sie regenerativ und fördern die Wundheilung. Die SIMA Pflegelösung für das Nebenwirkungsmanagement bei Mukositis baut auf Muco-Pads und Muco-Öl. Kombiniert unterstützen sie die Linderung von Schmerzen und die Heilung.



www.sima.bio

